Aus der Medizinischen Klinik I
der Krupp Krankenanstalten gGMBH in Essen
Ltd. Arzt: Professor Dr. med. W. Pöttgen

Häufigkeit und Ursachen von Digitalisintoxikationen bei Neuaufnahmen eines Großstadt - Krankenhauses

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Vorgelegt von

Efstratios Maltezos

1980

UNIV.
LEIDEN
GEL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0041

Aus der Medizinischen Klinik I
der Krupp Krankenanstalten gGMBH in Essen
Ltd. Arzt: Professor Dr. med. W. Pöttgen

Häufigkeit und Ursachen von Digitalisintoxikationen bei Neuaufnahmen eines Großstadt - Krankenhauses

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Vorgelegt von

Efstratios Maltezos

1980

"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: *Prof. Dr. Arnold*

Referent
gez.: *Prof. Dr. Pöttgen*

Korreferent
gez.: *Prof. Dr. Grabensee*

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	ZUR GESCHICHTE DER DIGITALISTHERAPIE	1
2.	DIGITALISINTOXIKATION	3
2.1	Häufigkeit	3
2.2	Symptome	4
2.2.1	Cardiale Symptome	4
2.2.2	Extracardiale Symptome	8
2.3	Ursachen	10
2.3.1	Lebensalter	10
2.3.2	Körpergewicht	12
2.3.3	Elektrolytstörungen	12
2.3.4	Endokrinologische Erkrankungen	13
2.3.5	Andere Erkrankungen	13
2.3.6	Andere Pharmaka	13
2.3.7	Geschlecht	14
3.	DOSIERUNG	15
4.	ZIELSETZUNG	18
5.	PATIENTEN UND METHODIK	19
6.	ERGEBNISSE	24
6.1	Häufigkeit	24
6.2	Alter der Patienten	24
6.3	Art und Dosis der eingenommenen Digitalispräparate	24

6.4 Grund der Digitalisierung 27

6.5 Serum-Glykosidkonzentration 27

6.6 Körpergewicht 36

6.7 Nierenfunktion 36

6.8 Serum-Elektrolyte 36

6.9 Leberfunktion 42

6.10 Digitalisintoxikation und Diuretika 43

6.11 Interaktionen mit anderen Pharmaka 44

7. SYMPTOME DER DIGITALISINTOXIKATION 46

7.1 Klinische Symptome 46

7.2 Elektrocardiographische Befunde 48

8. DISKUSSION 50

9. ZUSAMMENFASSUNG 57

10. LITERATURVERZEICHNIS 59

11. LEBENSLAUF 66

1. ZUR GESCHICHTE DER DIGITALISTHERAPIE

Nachdem William WITHERING im Jahre 1775 seine ersten Beobachtungen über die Wirkung von Extrakten des Fingerhuts machte, eröffnete er durch systematische Erprobung und exakte Kontrollen die wissenschaftliche Digitalisforschung. Zehn Jahre später veröffentlichte er seine berühmte Monographie mit dem Titel "An account of the Foxglove, and some of its medical uses with practical remarks on dropsy and other diseases"(14, 55).

Blätter und Wurzeln der Digitalis purpurea waren schon zu dieser Zeit in der Volksmedizin Englands und Irlands als Mittel gegen Wassersucht bekannt. Die Wirkung wurde aber auf kräftiges Brechen und Abführen zurückgeführt. Außerdem berichtete der Arzt Erasmus DARWIN im Jahre 1780 über sechs Heilungen der Bauchwassersucht durch Digitalis (14, 35). Im Ebers'schen Papyrus etwa 1500 Jahre v. Chr. werden cardiotone Eigenschaften der Meerzwiebel (Scilla maritima) angegeben (26).

In den ersten hundert Jahren nach WITHERING wurde die Digitalistherapie von JAHN, HUFELAND, SCHOENLEIN, TRAUBE, FURNIVALL und SKODA befürwortet, obwohl die Indikationsgebiete in dieser Zeit noch nicht klar waren (14, 35).

Etwa hundert Jahre nach WITHERING begann die Aufklärung der Chemie der wirksamen Digitalisstoffe. Verdienste auf diesem Gebiet erwarben sich vor allem

UNIV. LEIDEN DEL.

HORMOLLE, SCHMIEDEBERG, der im Jahre 1874 das Digitoxin aus Purpurablättern isolierte, NATIVELLE, dem ebenfalls aus Purpurblättern die Darstellung des "Digitaline Nativelle" gelang, KILIANI, KRAFT, CLOETTA, WINDAUS und STOLL (14, 41). 1947/48 führte GOLD die initiale Stoßtherapie ein und DE GRAFF die Prinzipien der Dauerdigitalisierung. 1951 und 1954 veröffentlichte AUGSBERGER seine quantitativen Vorstellungen der Digitalistherapie mit den Begriffen "Vollwirkspiegel", "Erhaltungsdosis","Abkling- und Persistenzquote" und entwickelte damit die Basis zur genaueren Dosierung der Herzglykoside (26). Mehr als 200 verschiedene Herzglykoside sind inzwischen isoliert worden (14, 26, 35). Die wichtigsten davon in der heutigen Glykosidtherapie sind die Reinglykoside Digitoxin, Digoxin und Strophantin. Die Digitaloide haben eine außerordentlich schlechte Resorption und eine zu schnelle Elimination, so daß keine volle Wirkdosis erreicht werden kann (35).

2. DIGITALISINTOXIKATION

2.1 Häufigkeit

Die Herzglykoside haben eine sehr geringe therapeutische Breite. Bei einer Überschreitung des Vollwirkspiegels um 70 % kann schon der toxische Bereich erreicht werden (35). Jedes herzwirksame Glykosid kann eine Intoxikation erzeugen. Unter Digitalisintoxikation versteht man eine cardiale und/oder extracardiale Symptomatik, die durch eine Digitalismedikation induziert wird und die durch die Elimination der Droge verschwindet (25).

Die Häufigkeit der Digitalisintoxikation bei hospitalisierten und ambulanten Patienten schwankt zwischen 5 bis 35 % (1, 2, 3, 10, 12, 13, 19, 20, 21, 27, 30, 32, 48). Bei diesen Untersuchungen wurden meistens die Patienten mit Digoxin behandelt. Bei Patienten, die mit Digitoxin behandelt wurden, wird eine Intoxikationshäufigkeit von 5 bis 5,8 % angegeben (52, 53).

Die Letalität der Digitalisintoxikation beträgt 3 bis 21 % (1, 2, 3, 10, 17, 19, 20). Sie steigt erheblich bei Patienten mit schwerer Herzerkrankung und bei digitalisinduzierten tachycarden Rhythmusstörungen, wenn aus Unkenntnis der Ursache weiter Digitalis gegeben wird, bis auf 70 % (8, 10).

Bei Patienten, die in suizidaler Absicht Digitalis eingenommen haben, wird eine Letalität von 20 bis 25 % angegeben (2, 21).

Die unterschiedlichen Angaben in der Literatur

über die Häufigkeit der Digitalisintoxikation sind auf die Schwierigkeiten in der Erkennung der Intoxikation zurückzuführen.

2.2 Symptome

Die Symptome der Digitalisintoxikation können in zwei verschiedenen Gruppen, die einzeln oder kombiniert auftreten, eingeordnet werden.

2.2.1 Cardiale Symptome

Unter cardialen Symptomen verstehen wir die digitalisbedingte Rhythmusstörung infolge Veränderungen der Automatie, der Reizleitung und der Refraktärphase des Herzens.

Fast jeder Typ von Herzrhythmusstörungen kann durch Digitalisüberdosierung bedingt sein (22). Am häufigsten sind ventrikuläre Extrasystolen, die etwa die Hälfte der Rhythmusstörungen beim digitalisintoxikierten Patienten ausmachen. Sie erscheinen vor allem als monomorphe ventrikuläre Extrasystolen in Bigeminusform, können aber vereinzelt oder vermehrt monomorph oder polytop auftreten. Es folgt in der Häufigkeit AV-Block (vor allem I. Grades), AV-Tachycardie, paroxysmale supraventrikuläre Tachycardie mit AV-Block, supraventrikuläre Extrasystolie, ventrikuläre Tachycardie und zuletzt Kammerflimmern (22). Die Häufigkeit der einzelnen Rhythmusstörungen bei Digitalisintoxikation ist in der Tabelle 1 nach DOERING und KÖNIG (10) zusammengefaßt. Die Tabelle 2 zeigt zusätzlich die Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen, die von LEHMANN

Tabelle 1: Häufigkeit von Rhythmusstörungen bei Digitalisintoxikation nach DOERING und KÖNIG (10)

RHYTHMUSSTÖRUNG	Häufigkeit	
	%	n
Ventrikuläre Extrasystolen	42,9	461 (von 1075)
AV-Block I. Grades	24,2	113 (von 467)
Ventrikuläre Bigeminie	16,9	79 (von 467)
AV-Knoten-Extrasystolen	13,7	122 (von 888)
AV-Tachycardie	12,8	202 (von 1584)
AV-Block II. Grades (Wenckebach-Periodik)	10,5	49 (von 467)
Paroxysmale atriale Tachycardie mit Block	8,4	133 (von 1584)
Supraventrikuläre Extrasystolen	6,0	28 (von 467)
Kammertachycardie	5,3	84 (von 1584)
AV-Block III. Grades	3,9	18 (von 467)
Sinu-atrialer Block	2,2	35 (von 1584)
AV-Block II. Grades (Mobitz)	1,3	6 (von 467)
Kammerflimmern	0,6	3 (von 467)

Tabelle 2: Häufigkeit von Rhythmusstörungen bei 245 Patienten mit einer schweren Digitalisintoxikation nach LEHMANN (29)

Rhythmusstörungen	Häufigkeit	
	%	n
Ventrikuläre Extrasystolen	54,7	134
AV-Block I. Grades	31,0	76
SA-Block	25,3	62
Supraventrikuläre Extrasystolen	18,8	46
AV-Knoten-Bradycardie	15,1	37
Vorhoftachycardie mit Block	13,6	34
AV-Block II. Grades	13,5	33
AV-Block III. Grades	11,4	28
AV-Knoten-Tachycardie	6,9	17
Kammerflattern/-flimmern	6,2	5
Asystolie	3,7	9

bei Patienten mit einer schweren Digitalisintoxikation gefunden wurden (29).

Es gibt keine digitalisspezifischen Rhythmusstörungen. Die häufigsten digitalisbedingten Rhythmusstörungen, wie ventrikuläre Extrasystolen und AV-Block I. Grades treten gleich häufig auch bei digitalisierten Patienten auf, die keine Intoxikationszeichen bieten (10). DOERING und KÖNIG fanden nur den AV-Block II. Grades (Typ Wenckebach), die ventrikuläre Bigeminie, die AV-Knotentachycardie und die paroxysmale atriale Tachycardie mit Block signifikant häufiger bei Patienten mit Digitalisintoxikation als bei digitalisierten Patienten mit Rhythmusstörungen anderer Genese (10). Außerdem werden bradycardes Vorhofflimmern, Knoten-Extrasystolen, ventrikuläre Trigeminie, ventrikuläre Tachycardie, die sogenannte ventrikuläre bidirektionelle Tachycardie, AV-Block III. Grades und SA-Block III. Grades als relativ digitalisspezifisch angegeben (8, 10, 34).

Die typischen Kammerendteilveränderungen im Elektrocardiogramm, die während einer Digitalistherapie häufig, insbesondere bei Patienten mit latenter Coronarinsuffizienz (14) auftreten, können nicht als Zeichen einer Digitalisintoxikation angesehen werden, da sie auch in therapeutischer Dosierung bzw. bei therapeutischer Serum-Glykosidkonzentration (10,23,31) auftreten. Wenn aber gleichzeitig Rhythmusstörungen bestehen, lassen die ST-Senkungen auch an eine Digitalisintoxikation denken. Auch der Übergang aus einer vorwiegend linkspraecordialen muldenförmigen ST-Strecke mit abgeflachter T-Welle in eine ausgeprägte ST-Senkung mit negativen T-Wellen, sollte den Verdacht auf das Vor-

handensein einer hohen Serum-Glykosidkonzentration lenken (2).

Rhythmusstörungen des Herzens sind häufig das einzige klinische Zeichen einer Digitalisintoxikation. Sie treten bei 3o bis 6o % der Patienten mit einer Digitalisintoxikation ohne extracardiale Symptome auf (8, 1o, 17, 34, 49). Bei etwa 86 bis 93 % der Patienten mit Digitalisintoxikation finden sich cardiale, durch ein EKG objektivierbare Symptome (25, 29). KOCHSIEK et al. fanden bei 93 % der Patienten mit einer Digitalisintoxikation cardiale Symptome, in der gleichen Gruppe wiesen aber nur 7 % der Patienten ausschließlich extracardiale Nebenwirkungen und 31 % gleichzeitig extracardiale und cardiale Symptome auf (25).

2.2.2 Extracardiale Symptome

Die extracardialen Symptome sind ebenfalls unspezifisch und die meisten davon können durch Symptome der Herzinsuffizienz vorgetäuscht sein. Die Häufigkeit der extracardialen Symptome bei Patienten mit Digitalisintoxikation wird in der Literatur mit 38 % (25) bzw. 69 % (29) angegeben. Ihr Wirkungsmechanismus ist im einzelnen noch nicht geklärt. Im Mittelpunkt stehen die gastrointestinalen Symptome, die am häufigsten auftreten (1o, 17). Sie äußern sich durch Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Bauchschmerzen (7, 1o, 22). Wahrscheinlich wird durch Digitalis das Brechzentrum im Bereich der Medulla oblongata angeregt und eine direkte Irritation des Magen-Darm-Traktes dürfte nur eine kleine Rolle spielen (1o).

Die neurologisch-psychischen Symptome äußern sich durch akute Müdigkeit, Muskelschwäche, Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, Unruhe, Reizbarkeit, Alpträume, Ohnmacht, Stimmungsschwankungen, Psychose, Delir, Neuralgien, Aphasien und zeitweisem Gedächtnisverlust (10). Alle diese Erscheinungen sind besonders bei älteren Patienten unspezifisch und schwer von ähnlichen Zuständen anderer Ursache abzugrenzen. Eher digitalisspezifisch, aber seltener, ist das Farbensehen, insbesondere das Sehen von gelben Punkten. Als visuelle Nebenwirkungen sind außerdem Lichtempfindlichkeit, Leseschwierigkeit, Mydriasis, Doppelbilder, Erblindung, zeitweise Rot-Grün-Blindheit und retrobulbäre Neuritis beschrieben worden (10).

Bei chronischer Digitalisanwendung kann bei Männern als Nebenwirkung eine Gynäkomastie auftreten, die sehr schmerzhaft ist und nach Absetzen der Medikation sich sehr langsam zurückbildet (18, 44). Bei Frauen in der Postmenopause tritt verhältnismäßig konstant nach etwa zweijähriger Digitalistherapie eine Reifung, Verhornung und im Ausstrich Populationszunahme des vaginalen Epithels auf. Dieser Effekt ist harmlos, kann jedoch bei fehlender Berücksichtigung zur Fehldeutung im Rahmen der Carcinomvorsorge führen. Außerdem ist eine uterotrope Wirksamkeit der Herzglykoside seit langem bekannt. Diese Nebenwirkungen sind Folge der Verwandtschaft der Herzglykoside mit Sexual- und Adrenokortikalhormonen durch das Zyklopentanoperhydrophenanthren-System (44).

2.3 URSACHEN

Die geringe therapeutische Breite der Herzglykoside im Zusammenhang mit einer erheblichen Schwankung der Pharmakokinetik und Veränderungen der Digitalisempfindlichkeit gelten als wesentliche Ursachen einer Digitalisintoxikation (12).

Eine Überschreitung der allgemein empfohlenen Digitalisdosis fand sich nur in 10 bis 16 % der Fälle mit Digitalisintoxikation. Suizidversuche mit Digitalis spielen auch nur eine untergeordnete Rolle (17, 25, 29).

Hauptursache bei der Digitalisintoxikation ist die Einschränkung der Nierenfunktion, die sich in mindestens 70 % aller Fälle, gemessen an einer Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen, findet (10, 17, 26). Digoxin wird zu mehr als 80 % in überwiegend unveränderter Form über die Nieren durch glomeruläre Filtration bzw. tubuläre Sekretion ausgeschieden (6, 15,) so daß es bei einer Einschränkung der Nierenfunktion zur Digoxinkumulierung kommt (4, 12, 15).

Für Digitoxin dagegen haben Untersuchungen gezeigt, daß selbst bei terminaler Niereninsuffizienz und Urämie die Digitoxinhalbwertzeit nicht verlängert ist (25, 39).

2.3.1 Lebensalter

Ältere Patienten neigen eher zur Digitalisintoxikation. Dies wird auf eine erhöhte Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Digitalis infolge coronarer Minder-

durchblutung zurückgeführt (2, 12, 36, 49). Außerdem kann eine Verkleinerung des Verteilungsraumes und die altersbedingte Abnahme der Muskelmasse und des Körperwassers für die Digitalisintoxikation verantwortlich gemacht werden (36).

Da erst bei einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate unter 60 % mit einer Erhöhung der Serum-Kreatininkonzentration zu rechnen ist, wird zusätzlich diskutiert, ob bei älteren Patienten die mit zunehmendem Lebensalter abnehmende Nierenfunktion zur Digoxinkumulation führen kann, obwohl die Serum-Kreatininkonzentration im Normbereich liegt (32).

LARBIG et al. (28) fanden, daß bei älteren Patienten bis zum 80. Lebensjahr, die unter einer Dauertherapie mit Digoxin oder Beta-Acetyldigoxin bzw. Beta-Methyldigoxin standen, keine signifikante radioimmunologisch meßbare Glykosidkumulation eintritt, solange das Kreatinin im Serum normal bleibt. Nur bei der Altersgruppe der über 80jährigen war die Serum-Glykosidkonzentration statistisch signifikant erhöht, wobei auch zu berücksichtigen ist, daß das Körpergewicht der über 80jährigen Patienten signifikant niedriger lag, als bei den unteren Altersgruppen.

OEFF et al. (36) fanden dagegen bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, signifikant höhere Glykosidkonzentrationen gegenüber den jüngeren Patienten und führten dies auf die im Alter abnehmende Kreatinin-Clearance sowie auf die altersbedingte Abnahme der Muskelmasse und des Körperwassers als Verteilungsraum für das Glykosid zurück. Beide Gruppen hatten normale Serum-Kreatininkonzentrationen.

2.3.2 Körpergewicht

Nach VÖHRINGER und RIETBROCK (54) beeinflußt das Körpergewicht bei gleicher Dosierung die Höhe der Serum-Glykosidkonzentration für Digitoxin.

LARBIG et al. (26) fanden, daß das Gewicht der Patienten mit Digoxinintoxikation und normaler Serum-Kreatininkonzentration signifikant niedriger war, als das Gewicht der Patienten ohne Digitalisintoxikation, die mit der gleichen üblichen therapeutischen Dosis von Digoxin, Beta-Methyldigoxin und Beta-Acetyldigoxin behandelt wurden und gleich hohe Serum-Kreatininwerte hatten.

Niedriges Körpergewicht mit reduziertem Verteilungsraum für das Glykosid muß als potentielles Risiko für eine Digitalisintoxikation angesehen werden (5, 17, 25, 43, 50).

2.3.3 Elektrolytstörungen

Änderungen der Serum-Elektrolyte, vorwiegend Kalium - und Magnesiumverlust, können die Empfindlichkeit des Myocards auf Herzglykoside erhöhen und dadurch eine Digitalisintoxikation begünstigen (10, 12, 25, 53). Daher ist besondere Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Verabreichung von Diuretika, Laxantia oder Corticosteroiden (12, 53). Das gleiche gilt auch für alle Zustände, die mit einem Elektrolytverlust einhergehen, wie z.B. Diarrhoen oder Erbrechen sowie verschiedene besonders endokrinologische Erkrankungen, die eine Elektrolytstörung hervorrufen.

LEHMANN et al (30) fanden bei Patienten, die gleichzeitig mit Digitalis und Saluretika behandelt wurden, ein um 45 % gesteigertes Intoxikationsrisiko im Vergleich zu digitalisierten Patienten, die keine Saluretika erhielten. Dies wurde auf eine latente oder manifeste Verminderung des Serum-Kaliums zurückgeführt.

2.3.4 Endokrinologische Erkrankungen

Bei verschiedenen endokrinologischen Erkrankungen (Hyperaldosterismus, Hyperparathyreoidismus, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Hypothyreose, Phäochromozytom) besteht eine Herabsetzung der Digitalistoleranz, wodurch eine Digitalisintoxikation begünstigt werden kann (44).

2.3.5 Andere Erkrankungen

Andere Erkrankungen, die eine Digitalisintoxikation begünstigen können, sind coronare Herzerkrankung, frischer Myocardinfarkt und Cor pulmonale (10, 15 , 19, 25). Als Ursache wird hier eine erhöhte Myocardempfindlichkeit infolge Hypoxie angenommen (10, 12, 15).

2.3.6 Andere Pharmaka

Auch verschiedene Medikamente sind in der Lage, eine Digitalisintoxikation zu begünstigen.

Pharmaka, die eine Hemmung der Darmmotilität verursachen, führen zu einer besseren Digitalisresorption und damit zu erhöhten Serum-Glykosidkonzentrationen (z.B. Propanthelin) (12, 16).

Die Bedeutung von Laxantien und Saluretika ist schon erwähnt worden.

Hohe Dosen von Phenylbutazon, Tolbutamid und Clofibrat können eine Verdrängung des Digitoxin aus seiner Eiweißbindung hervorrufen. Bei therapeutischen Dosen scheint aber diese Verdrängung ohne Bedeutung zu sein (12, 16, 45). Bei Dialysepatienten wurde unter Heparingabe eine Senkung der Eiweißbindung für Digitoxin beobachtet. Bei gleichzeitiger Chinidin- und Digoxinbehandlung wurde ein Anstieg der Serum-Glykosidkonzentration gefunden, die auf eine Einschränkung der renalen Digoxin-Clearance bzw. der tubulären Sekretion des Digoxin zurückgeführt wird (16, 42).

Die Applikation von Succinylcholin kann während oder nach der Narkose digitalisbedingte Arrhythmien fördern (11, 12).

Zum Schluß sind noch die adrenergen Substanzen zu erwähnen. Sie führen intracellulär zu einer vermehrten Bereitstellung von Ca^{++}-Ionen und steigern so die Kontraktilität des Myocards und die Wirkung von Digitalis (16).

2.3.7 Geschlecht

Bei Tierexperimenten wurde nachgewiesen, daß das männliche Tier höhere Digitalisdosen als das weibliche Tier toleriert (25). Ob beim Menschen ein geschlechtsabhängiger Toleranzunterschied für Digitalis vorliegt, ist nicht gesichert.

3. DOSIERUNG

In der Digitalisbehandlung ist von besonderer Wichtigkeit, daß eine möglichst konstante Konzentration des Medikamentes, der sogenannte Wirkspiegel oder Vollwirkspiegel, erhalten wird.

Trotz großer individueller Schwankungen an Resorption und Elimination der Herzglykoside sowie der Glykosidempfindlichkeit des Herzens existieren Dosierungsrichtlinien, die sich auf klinische Erkenntnisse der Resorptionsquote, der Vollwirkdosis und der Abklingquote stützen und die durch die radioimmunologische Bestimmung der Serum-Glykosidkonzentration wesentlich ergänzt worden sind.

Für Digitoxin wird heute eine Vollwirkdosis von 1,2 bis 1,5 mg angegeben (12, 40, 47). Als orale Erhaltungsdosis ist dann 0,1 mg/Tag als ausreichend anzusehen (12, 39, 40). In Einzelfällen sind jedoch geringere oder höhere Erhaltungsdosen notwendig (40).

Bei Niereninsuffizienz gelten für Digitoxin die gleichen Dosierungsrichtlinien, da die Halbwertzeit sich nicht verlängert und der Blutspiegel eher niedrig ist, möglicherweise durch einen gesteigerten Stoffwechsel oder Verminderung der Proteinbindung (7, 24, 39). Die Gefahr zu niedriger therapeutischer Serum-Glykosidkonzentration besteht jedoch nicht, wenn man von Patienten mit nephrotischem Syndrom absieht (39). Für Digitoxin empfiehlt sich ein Therapiebeginn mit der Erhaltungsdosis nicht, da es drei bis vier Wochen dauern würde, bis ein Vollwirkspiegel erreicht wäre (12).

Für Digoxin wird ebenfalls eine Vollwirkdosis von 1,2 bis 1,5 mg angegeben, falls sich die Indikation zu einer Aufsättigung ergibt (47). Bei nicht dringenden Fällen und bei ambulanten Patienten ist ein Therapiebeginn mit der Erhaltungsdosis als die risikoärmere Behandlungsform vorzuziehen. Nach etwa einer Woche mit und ohne Aufsättigung werden mit Digoxin die gleichen Serum-Glykosidkonzentrationen erreicht (12).

Als orale Erhaltungsdosis wird bei Patienten mit normaler Nierenfunktion für Digoxin 0,4 bis 0,5 mg, für Beta-Acetyldigoxin 0,3 bis 0,4 mg, für Lanatosid 1,0 bis 1,5 mg und für Beta-Methyldigoxin 0,2 bis 0,3 mg/Tag angegeben (47). Bei älteren Patienten mit normaler Serum-Kreatininkonzentration empfehlen LARBIG und HAASIS (28) unter Berücksichtigung der verminderten Glykosidtoleranz orale Erhaltungsdosen von 0,375 mg für Digoxin, 0,3 mg für Beta-Acetyldigoxin und 0,2 mg für Beta-Methyldigoxin nach Möglichkeit nicht zu überschreiten.

Viele Autoren ziehen für Herzglykoside eine Dosierung nach Körpergewicht vor. SCHNEIDER und RUIZ-TORRES (46) empfehlen als orale Erhaltungsdosis für Digoxin etwa 8 ng/kg, für Beta- Acetyldigoxin 5 ng/kg und für Beta-Methyldigoxin 4 ng/kg Körpergewicht und zur Einleitung der Behandlung einmalig die doppelte Menge der Erhaltungsdosis. OGILVIE und RUEDY (37) ziehen ebenfalls eine Dosierung nach Körpergewicht vor und zwar, wenn sich die Indikation zu einer Aufsättigung ergibt, zunächst eine orale Dosis für Digoxin von 15 ng/kg Körpergewicht ohne Berücksichtigung des Fettgewebes und danach eine Erhaltungsdosis von 33,5 % der Sättigungsdosis.

Zwischen Serum-Glykosidkonzentration und Körpergewicht besteht für Digoxin, Beta-Acetyldigoxin und Beta-Methyldigoxin eine Korrelation, abgesehen von stark übergewichtigen Patienten von über 80 kg, weil im Fettgewebe sich nur eine geringe Glykosidkonzentration nachweisen läßt (26).

Für Digitoxin konnte LUKAS (33) auch eine hoch - signifikante Korrelation zwischen Körpergewicht und Steady-State-Serum-Glykosidkonzentration nachweisen.

Die obengenannten Dosierungsrichtlinien für Digoxin und Digoxinderivate gelten nur für Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muß die Erhaltungsdosis entsprechend reduziert werden. Ob auch die Sättigungsdosis reduziert werden muß, ist umstritten. Nach manchen Autoren ist eine Reduzierung der Sättigungsdosis bei Niereninsuffizienz nicht notwendig und andere empfehlen eine Reduzierung auf die Hälfte oder zwei Drittel (12).

4. ZIELSETZUNG

Die enge therapeutische Breite von Digitalis führt besonders bei älteren Patienten, die auch die Mehrzahl der internistischen Patienten ausmachen, oft zu einer Digitalisintoxikation. Es lag deshalb nahe, zu untersuchen, wie groß der Anteil der Patienten mit einer durch die Anamnese, das EKG und mit Hilfe der Bestimmung der Serum-Glykosidkonzentration erkennbaren Digitalisintoxikation bei den Neuaufgenommenen in einem Großstadt-Krankenhaus ist.

Ferner wurden die Ursachen der Digitalisintoxikation analysiert.

5. PATIENTEN UND METHODIK

Häufigkeit, Ursachen und Symptome einer Digitalisintoxikation wurden bei allen Patienten - insgesamt 3770 - die in der Zeit von Dezember 1977 bis Mai 1979 in der Medizinischen Klinik der Krupp Krankenanstalten in Essen aus unterschiedlichen Gründen zur Aufnahme kamen, statistisch untersucht.

Bei der statistischen Bearbeitung wurde der Mittelwert ($\bar{X}$) und die Standardabweichung mit Hilfe eines Rechners vom Typ TI PROGRAMABLE 57 (Texas Instruments) berechnet. Mit dem gleichen Rechner wurden mittels eines vom Hersteller empfohlenen Programms bei zweidimensionalen Stichproben die Korrelation durch die Ermittlung der Korrelationskoeffizienz r geprüft. Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte nach dem doppelten t-Test für unverbundene Zusatzstichproben (38).

Bei den meisten Patienten mit einer Digitalisintoxikation bestanden bei der Aufnahme mehrere Erkrankungen, deren Art und Häufigkeit die Tabelle 3 zeigt.

Die Untersuchung der Fälle erfolgte teils prospektiv und teils retrospektiv. Alle Patienten, bei denen bei der Aufnahme eine Serum-Glykosidkonzentration für Digoxin- und Digoxinderivate von $\geqslant$ 1,8 Nanogramm/ml und für Digitoxin von $\geqslant$30 Nanogramm/ml gemessen wurde, wurden retrospektiv noch einmal auf Symptome einer Digitalisintoxikation untersucht.

Als Kriterien für die Diagnose einer Digitalisintoxikation galten die in der Literatur angegebenen klinischen Symptome und/oder elektrocardiographischen Befunde. Voraussetzung war, daß die Symptomatik und die

Tabelle 3: Grunderkrankungen bei den 80 Patienten mit Digitalisintoxikation

Art der Erkrankung		n = absolute Häufigkeit
1)	Herzinsuffizienz (manifest oder latent)	50
2)	Zustand nach Myocardinfarkt mit und ohne cardiale Dekompensation	7
3)	Akuter Herzinfarkt mit und ohne manifeste Zeichen einer Herzinsuffizienz	4
4)	Coronare Herzerkrankung mit und ohne manifeste Zeichen einer Herzinsuffizienz	15
5)	Cor pulmonale	2
6)	Hypertonie mit und ohne cardiale Dekompensation	21
7)	Vitium cordis	4
	Mitralvitium	3
	Aorten-Mitral	1
8)	Endokrinologische Erkrankungen	14
	Diabetes mellitus	12
	Hypothyreose	1
	Hyperthyreose	1
9)	Myocarditis	1
10)	Chronische Emphysembronchitis	7
11)	Lebercirrhose	3
12)	Leber-Carcinom	1
13)	Lebermetastasen eines Tumors	1
14)	Sonstige Erkrankungen	38

elektrocardiographischen Befunde nach Absetzen von Digitalis bzw. Normalisierung der Serum-Glykosidkonzentration rückläufig waren. Die erhöhte Serum-Glykosidkonzentration wurde als ein diagnostisches Hilfsmittel und nicht als Kriterium zur Diagnose der Digitalisintoxikation benutzt.

Bei allen Patienten wurde bei der Aufnahme routinemäßig ein EKG und während des stationären Aufenthaltes mindestens ein Kontroll-EKG mit einem Dreifach- oder Sechsfachschreiber angefertigt. Als Ableitungsprogramme wurden die Standardableitungen nach Eindhoven, die Brustwandableitungen nach Nehb, die Extremitätenableitungen nach Goldberger und die Brustwandableitungen nach Wilson verwendet. In manchen Fällen wurde zusätzlich ein Langzeit-EKG oder eine Monitorüberwachung (auf der Intensivstation) mit EKG-Ausschreibung oder Trendregistrierung benutzt.

Die Blutabnahme zur Bestimmung der Serum-Glykosidkonzentration erfolgte mindestens 12 Stunden, oft aber erst zwei Tage bis drei Tage nach der letzten Digitaliseinnahme des Patienten. In einigen Fällen wurden die Seren vor der Bestimmung eingefroren und bei - 18^{o}C gelagert. Die Feststellung der letzten Digitaliseinnahme sowie die Dosierung beruht auf Angaben der Patienten oder deren Angehörigen.

Die Serum-Glykosidkonzentrationsbestimmung für Digoxin und Digoxinderivate wurde mit einem käuflichen Radioimmunoassay, dem Digoxin-J-125 Imusay (R) von Abbott durchgeführt.

Dieser Radioimmunoassay enthält folgende Reagentien:

a) Digoxin-Jl25-Reagenzlösung in Alkohol-Phosphat-Salzpuffer, konserviert mit 0,2 % Natriumacid. Aktivität 0,22 µCi oder weniger pro ml.

b) Digoxin-Standards von 0,0, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 Nanogramm/ml Digoxin im normalen Humanserum, konserviert mit 0,2 % Natriumacid.

c) Digoxin-Antiserum (Kaninchen) in Phosphat-Salzpuffer, enthaltend 0,1 % Rinderserumalbumin. Dies enthält 1 % Rinder-Gamma-Globulin und 0,08 % Surfactant-Faktor zur Reduzierung der nicht spezifischen Bindung von Digoxin und Tracer an das Serum-Protein. Konservierungsmittel 0,2 % Natriumacid.

d) Polyäthylen-Glykol (Garbowax 6000), 18%ige Lösung in 0,09 M Barbital-Puffer.

Für das Digoxin-Antiserum wurden nach Angaben der Firma folgende Kreuzreaktionen ermittelt:

Beta-Östradiol	0,0001 %
Testosteron	0,0012 %
Cholesterol	0,0001 %
Cortison-Acetat	0.0001 %
Dehydroepiandrosteron	0,0004 %
Prednison	0,0001 %
Spironolacton	0,0004 %
Progesteron	0,0017 %
Oubain	0,01 %
Digitoxin	4,26 %
Digoxin	100 %

Der Meßbereich dieses Digoxin-Jl25-Imusay-kit ist 0,25 Nanogramm/ml bis 4,0 Nanogramm/ml.

Die Bestimmung der Serum-Glykosidkonzentration wurde nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Bei jeder Untersuchung von Patientenproben wurde gleichzeitig eine Standardkurve ermittelt. Für die Gesamtradioaktivität, Kontrollseren und unbekannte Proben wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Alle Testansätze wurden 45 Minuten bei Zimmertemperatur (20 bis 30°C) inkubiert. Die Trennung des antikörpergebundenen vom freien Digoxin erfolgte nach der Inkubation durch sofortige Zugabe von 2,0 ml der 18%igen Polyäthylen-Glykol-Lösung, gründliche Mischung auf Probenmischer und Zentrifugation (10 Minuten bei 3.000 UpM bei Zimmertemperatur). Nach Abgießen des Überstandes und Abtupfen des Röhrchenrandes mit Saugpapier wurde die Radioaktivität des Präzipitats eine Minute in einem Gamma-Szintillationszähler gemessen.

Die Tests zur Bestimmung der Serum-Glykosidkonzentration wurden im klinischen Zentrallaboratorium der Krupp Krankenanstalten von eingearbeitetem Personal durchgeführt. +

+ Für die Auswertung der Befunde bin ich Frau Dr. med. Chr. Heitzer zu besonderem Dank verpflichtet.

6. ERGEBNISSE

6.1 Häufigkeit

Von 3.770 stationär aufgenommenen Patienten nahmen 1.004 (26,63 %) ein Digitalispräparat. Davon 925 Digoxin und Derivate, 75 Digitoxin und 4 Lanatosid C. Bei 80 Patienten, davon 52 Frauen und 28 Männer ergaben sich Zeichen einer Digitalisintoxikation. Das entspricht einer Häufigkeit von 2,12 % im Gesamtkollektiv und 7,96 % aller mit Digitalis behandelten Patienten.

6.2 Alter der Patienten

Das Alter der Patienten mit Digitalisintoxikation schwankte zwischen 38 und 95 Jahren und wies einen Mittelwert von 75 Jahren auf. Bei den Frauen betrug der Mittelwert 76 $\pm$ 10 und bei den Männern 72 $\pm$ 9 Jahre. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Signifikanzniveau a = 0,01).

Die Alters- und Geschlechtsverteilung bei Digitalisintoxikation zeigt Abbildung 1.

6.3 Art und Dosis der eingenommenen Digitalispräparate

39 (48,75 %) der 80 Patienten mit Digitalisintoxikation hatten bis zur Aufnahme mindestens für drei Wochen Beta-Acetyldigoxin, 14 (17,5 %) Beta-Methyldigoxin, 22 (27,5 %) Digoxin, 1 (1,25 %) Digitoxin und 1 (1,25 %) Digoxin und Digitoxin erhalten (Tabelle 4). Die am häufigsten eingenommenen Handelspräparate waren Novodigal ®, Lanicor ®, Lanitop ® und als Digitoxin Digimerck ®. Bei drei Patienten (3,75 %) waren Art und Dosis des eingenommenen Digitalispräparates nicht eruierbar. Die täglich eingenommene Dosis schwankte bei Beta-Acetyldigoxin zwischen 0,2 und 0,6 mg ($\bar{X} \pm S$ = 0,35 $\pm$ 0,1 mg). Beta-Methyldigoxin wurde in einer täglichen Dosis

Abbildung 1: ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG BEI DIGITALISINTOXIKATION

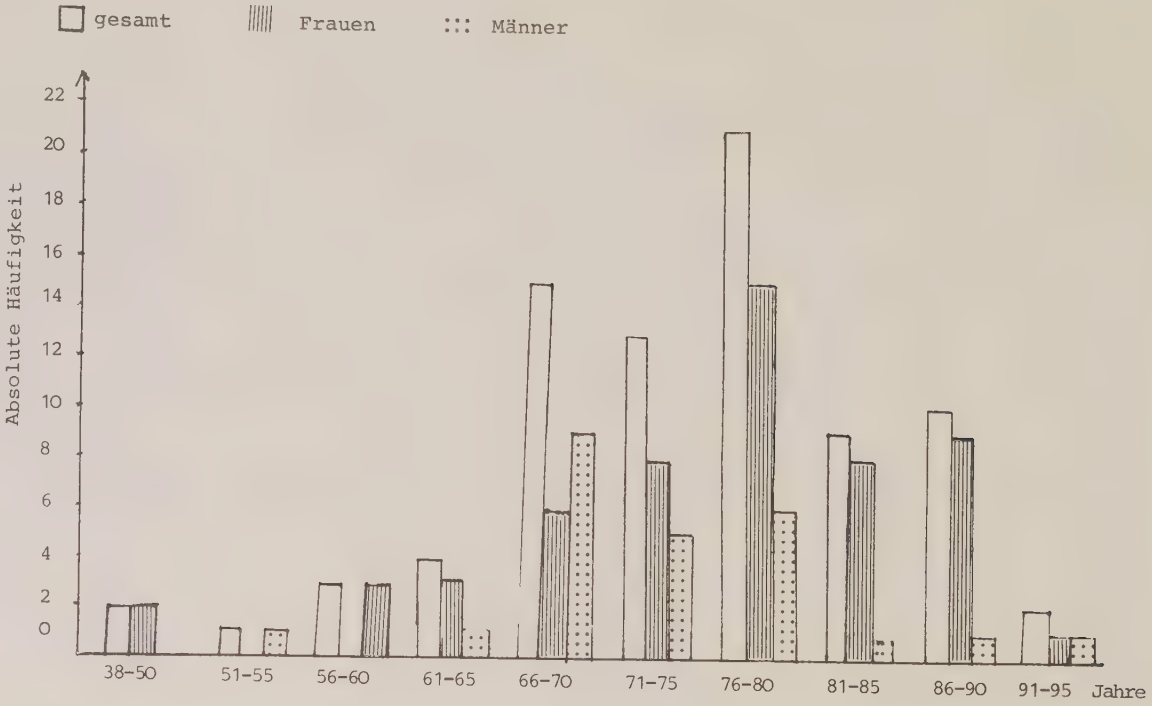


Tabelle 4: Art des eingenommenen Glykosids von den 80 Patienten mit Digitalisintoxikation

- n = absolute Häufigkeit. (%) relative Häufigkeit in Prozent -

Art des Glykosids	Beta-Acetyldigoxin	Digoxin	Beta-Methyldigoxin	Digitoxin	Digoxin + Digitoxin	Unbekannt
Patientenanzahl n. (%)	39 (48,75%)	22(27,5%)	14 (17,5%)	1 (1,25%)	1 (1,25%)	3 (3,75%)

von 0,2 bis 0,3 mg genommen ($\bar{X} \pm S = 0,23 \pm 0,05$). Die Digoxindosis schwankte zwischen 0,25 und 0,75 mg pro Tag ($\bar{X} \pm S = 0,44 \pm 0,17$). Digitoxin wurde in einer Dosis von 0,1 und 0,2 mg pro Tag im Wechsel eingenommen.

Die allgemein bei Nierengesunden heute empfohlene Dosierung für Digoxin, Beta-Acetyldigoxin und Beta-Methyldigoxin überschritten insgesamt 7 Patienten. Der einzige Patient mit Digitoxin-Intoxikation überschritt im Durchschnitt ebenfalls die empfohlene Dosis.

6.4 Grund der Digitalisierung

50 von 80 Patienten mit Digitalisintoxikation hatten eine manifeste oder latente bzw. zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme kompensierte Herzinsuffizienz bei Coronarinsuffizienz, Hypertonie, Zustand nach Herzinfarkt, Vitium cordis und Cor pulmonale. 2 Patienten erhielten Digitalis wegen einer supraventrikulären Tachycardie. 5 Patienten hatten einen Myocardinfarkt erlitten, boten aber zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme keine manifesten Zeichen einer Herzinsuffizienz. Bei einem Fall handelte es sich um einen Zustand nach Myocarditis. Bei 22 Patienten (27,5 %) konnte kein Grund für eine Digitalisbehandlung eruiert werden (Tabelle 5).

6.5 Serum-Glykosidkonzentration

Die ca. 12 Stunden bis maximal 3 Tage nach der letzten Digitaliseinnahme bestimmte Glykosidkonzentration betrug 3,01 $\pm$ 0,72 Nanogramm/ml ($\bar{X} \pm S$) und zeigte eine Streubreite von 1,6 bis über 4,0 Nanogramm/ml. Mit dem Immunoassay wurden Konzen-

Tabelle 5: Indikation einer Digitalisbehandlung bei den 80 Patienten mit Digitalisintoxikation

Art der Indikation	Herz-insuffizienz	Supraventrikuläre Tachycardie	Zustand nach Myocarditis	Zustand nach Myocard-infarkt	Indikation nicht eruierbar
Häufigkeit n (%)	50 (62,5)	2 (2,5)	1 (1,25)	5 (6,25)	22 (27,5)

trationen, die über 4,0 Nanogramm/ml lagen, nicht genauer bestimmt. Dies war bei 12 Patienten der Fall. Bei der Ermittlung des Mittelwertes und der Standardabweichung wurden diese 12 Fälle mit 4 gerechnet, so daß der tatsächliche Mittelwert sicher höher liegt, als der errechnete. Nur 3 von den 78 Patienten, die Digoxin oder Digoxinderivate erhielten, wiesen eine Serum-Glykosidkonzentration von weniger als 2 Nanogramm/ml auf (Abbildung 2). Die Tabellen 6 und 7 zeigen den Mittelwert der Serum-Glykosidkonzentration für Digoxin und Derivate bei den verschiedenen Altersgruppen. Für Digitoxin betrug die Serum-Glykosidkonzentration 44 Nanogramm/ml (1 Fall).

Wie Tabelle 7 zeigt, lag die Serum-Glykosidkonzentration bei Patienten, die älter als 70 Jahre waren höher als bei den jüngeren Patienten. Der Unterschied war statistisch signifikant (Signifikanzniveau a = 0,05). Tabelle 10 zeigt zusätzlich, daß die über 70jährigen Patienten ein signifikant geringeres Körpergewicht hatten (a = 0,0005) als die jüngeren Patienten.

Die Serum-Glykosidkonzentration, bei den Patienten, die Beta-Acetyldigoxin erhielten, betrug 2,88 $\pm$ 0,74 Nanogramm/ml und bei den Patienten, die Digoxin erhielten 3,25 $\pm$ 0,74 Nanogramm/ml. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Signifikanzniveau a = 0,05). Bei den Patienten, die Beta-Methyldigoxin erhielten, betrug die Serum-Glykosidkonzentration 2,94 $\pm$ 0,54 Nanogramm/ml (Tabelle 8). Dieser Wert unterschied sich von dem Beta-Acetyldigoxin-Wert statistisch nicht signifikant und von dem Digoxin-Wert war der Unterschied nur bei einem Signifikanzniveau von a = 0,1 statistisch signifikant.

Abbildung 2: BEI DER AUFNAHME GEMESSENE SERUM-GLYKOSIDKONZENTRATION FÜR DIGOXIN UND DIGOXINDERIVATE BEI PATIENTEN MIT DIGITALISINTOXIKATION

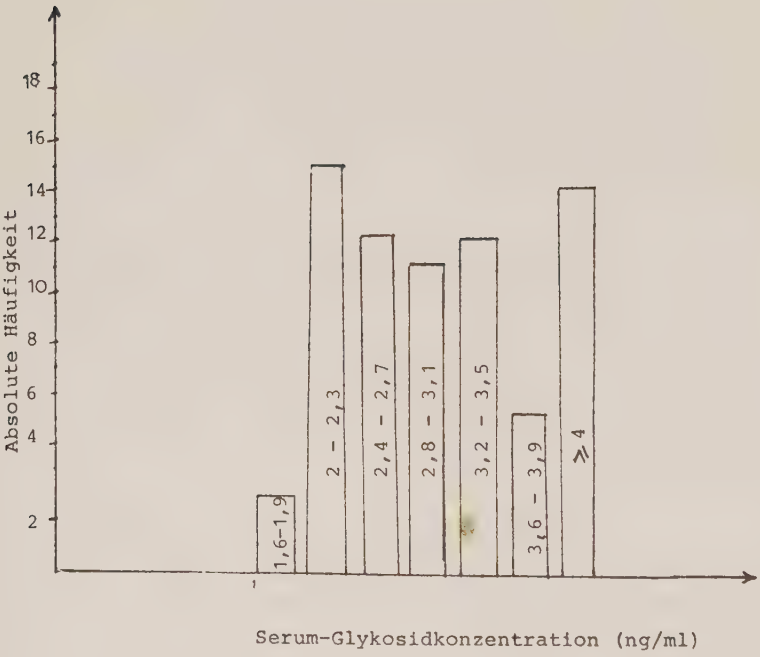


Tabelle 6: Mittelwert der Serum-Glykosidkonzentration (SGK) bei verschiedenen Altersgruppen

Alter	bis 50J	51-55 J	56-60 J	61-65 J	66-70 J	71-75 J	76-80 J	81-85 J	86-90 J	91-95 J
SGK	3,75	4	2,82	2,5	2,54	3,11	3,22	2,89	3,24	2,88
Patienten-zahl	n=2	n=1	n=3	n=3	n=15	n=12	n=21	n=9	n=10	n=2

Tabelle 7: Serum-Glykosidkonzentration (SGK) für Digoxin und Digoxinderivate bei Patienten bis 70 Jahre und über 70 Jahre

$\bar{X} \pm S$ = Mittelwert und Standardabweichung

Alter	38 - 70 J	71 - 95 J
SGK ($\bar{X} \pm S$)	2,73 $\pm$ 0,59 Ng/ml	3,13 $\pm$ 0,74 Ng/ml
Patientenzahl n	n = 24	n = 54

Tabelle 8: Art und Dosis der eingenommenen Digitalispräparate und Serum-Glykosidkonzentration

Substanz	Beta-Acetyldigoxin	Beta-Methyldigoxin	Digoxin
SGK ($\bar{X} \pm S$)	2,88 ± 0,74 Ng/ml	2,94 ± 0,54 Ng/ml	3,25 ± 0,74 Ng/ml
Eingenommene Tagesdosis ($\bar{X} \pm S$)	0,35 ± 0,1 mg	0,23 ± 0,05 mg	0,44 ± 0,17 mg

Tabelle 9: Körpergewicht bei den über siebzigjährigen und bis siebzigjährigen Patienten mit Digitalisintoxikation

38 bis 70 Jahre (n = 25)	71 bis 95 Jahre (n = 55)
$\bar{X} \pm S = 60,63 \pm 12,1$	$\bar{X} \pm S = 54,95 \pm 10,5$

Tabelle 10: Körpergewicht (Mittelwert und Standardabweichung) bei Digitalisintoxikation

		Körpergewicht in kg
Frauen	(n = 52)	52 ± 10
Männer	(n = 28)	65 ± 10
Insgesamt		57,03 ± 11,3

6.6 Körpergewicht

Das Körpergewicht der Patienten mit Digitalisintoxikation schwankte zwischen 32 und 84 kg. Der Mittelwert betrug 57,05 kg, die Standardabweichung 11,3 ($\bar{X} \pm S = 57{,}05 \pm 11{,}3$ kg). Das Gewicht der über 70jährigen Patienten lag signifikant niedriger ($a = 0{,}01$), als bei den unter 70jährigen Patienten (Tabelle 9). Bei den Frauen betrug das Gewicht 52 ± 10 kg und bei den Männern 65 ± 10 kg. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($a = 0{,}01$) (Tabelle 10).

6.7 Nierenfunktion

9 Patienten hatten bei der Aufnahme Serum-Kreatininwerte von 0,5 bis 1 mg% und 13 Patienten Werte von 1,1 bis 1,3 mg%. Die übrigen 58 Patienten (72,5 %) wiesen erhöhte Serum-Kreatininwerte auf. 2 davon befanden sich in einem chronischen Dialyseprogramm und bei einem Patienten bestand eine chronische progrediente Niereninsuffizienz (Tabelle 11).

Der Mittelwert für das Serum-Kreatinin betrug bei den 80 Patienten $2{,}05 \pm 1{,}5$ mg%.

6.8 Serum-Elektrolyte

Das bei der Aufnahme bestimmte Serum-Kalium betrug $4{,}45 \pm 0{,}82$ mval/l bei einer Streubreite von 3,0 bis 7,5 mval/l. Bei 5 Patienten (6,25 %) fand sich bei der Aufnahme eine Hypokaliämie (Serum-Kalium unter 3,5 mval/l). Bei 67 Patienten (83,75 %) lag das Serum-Kalium im Normbereich (3,5 bis 5,5 mval/l), 2 von diesen Patienten hatten ein Kalium von 3,5 mval/l und 20 Werte von 3,6 bis 4,0 mval/l. Bei

Tabelle 11: Serum-Kreatininwerte bei den 80 Patienten mit Digitalisintoxikation

Kreatininwert mg%	0,5 - 1	1,1 - 1,3	1,4 - 2	2 - 5	5 - 7	Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
Patientenzahl n (%)	9 (11,25%)	13 (16,25%)	42 (52,5%)	12 (15,0%)	1 (1,3 %)	3 (3,8 %)
Mittelwert und Standardabweichung ($\bar{X} \pm S$)	$0,88 \pm 0,16$	$1,25 \pm 0,05$	$1,69 \pm 0,26$	$3,08 \pm 0,71$	6,9	$9,75 \pm 1,75$

Tabelle 12: Digitalisintoxikation und Serum-Kaliumwerte

Von	bis	mval/l	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %
3	- 3,5		5	6,25
3,6	- 4,0		20	25
4,1	- 5,5		47	58,75
5,6	- 7,5		8	10

Tabelle 13: Serum-Glykosidkonzentration und Serum-Kalium

	Hypokaliämie	Normokaliämie	Hyperkaliämie
	3,0-3,5 mval/l	3,6-5,5 mval/l	5,6-7,7 mval/l
Serum-Kalium $\bar{X} \pm S$ +	3,36±0,19 mval/l	4,32 ±0,51 mval/l	6,27±0,74 mval/l
Serum-Glykosid-Konzentration $\bar{X} \pm S$ +	2,53±0,4 ng/ml	3,05±0,7 ng/ml	3,28±0,74 ng/ml

+ $\bar{X} \pm S$ = Mittelwert und Standardabweichung.

Tabelle 14: Digitoxinintoxikation und Serum-Calcium

Gruppe von	bis	mg%	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %
5,6	8,4		9	11,25
8,5	10,5		71	88,75
über	10,5		0	0

Tabelle 15: Digitalisintoxikation und Serum-Calcium

Gruppe von	bis	mval/l	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %
125	135		9	11,25
135	145		60	75,0
146	152,5		11	13,75

insgesamt 8 Patienten (10 %) wurden bei der Aufnahme erhöhte Serum-Kaliumwerte von 5,5 bis 7,5 mval/l gemessen (Tabelle 12).

Die Serum-Glykosidkonzentration in der Gruppe der Patienten mit Hypokaliämie betrug bei der Aufnahme 2,53 $\pm$ 0,4 Nanogramm/ml, in der Gruppe mit normalem Serum-Kalium 3,05 $\pm$ 0,5 Nanogramm/ml und in der Hyperkaliämie-Gruppe 3,28 $\pm$ 0,74 mval/l (Tabelle 13). Diese Unterschiede der Serum-Glykosidkonzentrationen in den verschiedenen Gruppen waren statistisch nicht signifikant (Signifikanzniveau a = 0,05). Zwischen Serum-Glykosidkonzentration und Serum-Kalium bestand keine Korrelation (r = 0,05).

Das Serum-Calcium bei den Patienten mit Digitalisintoxikation betrug bei der Aufnahme 9,1 $\pm$ 0,74 mg%, Streubreite 5,5 bis 10,2 mg% (Tabelle 14).

Das Serum-Natrium schwankte bei den 80 Patienten zwischen 125 und 152 mval/l und wies einen Mittelwert von 139,86 mval/l auf ($\bar{X} \pm S$ = 139,86 $\pm$ 5,86 mval/l (Tabelle 15).

6.9 Leberfunktion

14 von den 80 Patienten mit Digitalisintoxikation hatten laborchemisch leicht bis mäßig pathologische Leberfermente unterschiedlicher Ätiologie (chronischer Leberstau bei Herzinsuffizienz, Fettleber, Gallenwegserkrankungen). Bei 3 Patienten lag eine Lebercirrhose und bei 2 Patienten ein Leber-Ca bzw. Lebermetastasen vor. Die übrigen 61 Patienten boten laborchemisch und klinisch keine Zeichen einer Lebererkrankung. Die Werte für Serum-Kalium und Serum-

Glykosidkonzentration bei den Patienten mit normaler Leberfunktion wiesen gegenüber den Werten bei den Patienten mit pathologischen Leberfermenten und Lebercirrhose bzw. Leber-Ca oder Lebermetastasen statistisch keinen signifikanten Unterschied auf.

.10 Digitalisintoxikation und Diuretika

35 (44 %) von den 80 Patienten mit Digitalisintoxikation standen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme aus verschiedenen Gründen (Herzinsuffizienz, Hypertonie, Niereninsuffizienz) gleichzeitig neben der Digitalisbehandlung unter einer Dauerbehandlung mit Saluretika. Das Serum-Kalium betrug bei diesen Patienten 4,5 $\pm$ 0,96 mval/l. Die Serum-Glykosidkonzentration lag bei 2,98 $\pm$ 0,76 Nanogramm/ml.

Diese 35 Patienten lassen sich in drei Gruppen je nach Art des Diuretikums einteilen:

a) Patienten, die Benzothiazinderivate bzw. Benzothiazin-Analoga oder Furosemid erhielten (n = 14).

b) Patienten, die die gleichen Diuretika wie die Gruppe a) und zusätzlich Kalium erhielten (n = 7).

c) Patienten, die mit Aldosteronantagonisten oder einer Kombination von Aldosteronantagonisten und Benzothiazinderivaten bzw. Furosemid oder einer Kombination von Triamteren und Benzothiazinderivaten behandelt wurden (n = 14).

In der Gruppe a) betrug das Serum-Kalium 4,33 ± 0,93 mval/l, in der Gruppe b) 4,37 ± 0,67 und in der Gruppe c) 4,78 ± 1,04 mval/l. Die Serum-Glykosidkonzentration lag in der Gruppe a) bei 3,01 ± 0,65 Nanogramm/ml, in der Gruppe b) bei 3,27 ± 1,01 und in der Gruppe c) bei 2,8 ± 0,63 Nanogramm/ml.

Die Werte für das Serum-Kalium und die Serum-Glykosidkonzentration der Gruppe a) unterschieden sich statistisch nicht signifikant von den Werten für die Serum-Glykosidkonzentration und das Serum-Kalium bei den übrigen 66 von den 80 Patienten (Signifikanzniveau a = 0,05). Das gleiche galte für die Serum-Glykosidkonzentration und die Serum-Kaliumwerte bei allen Patienten, die Diuretika erhielten und den übrigen Patienten, die keine Diuretika erhielten.

6.11. Interaktionen mit anderen Pharmaka

18 (22,5 %) von den 80 Patienten mit Digitalisintoxikation erhielten zusätzlich Medikamente, die die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin beeinflussen können:

1. Chinidin	(n= 1. Dosis:	300	mg/Tag)
2. Orciprenalin	(n= 2. Dosis:	50-60	mg/Tag)
3. Spironolacton	(n= 9. Dosis:	50-100	mg/Tag)
4. Verapamil	(n= 3. Dosis:	120-160	mg/Tag)
5. Pindolol	(n= 1. Dosis:	15	mg/Tag)
6. Phenobarbital	(n= 1. Dosis:	20	mg/Tag)

Außerdem erhielten zwei Patienten mit Digoxinintoxikation Heparin (12.000 bis 15.000 I.E., dreimal wöchentlich bei einer chronischen Hämodialyse),

einer wurde mit Oxyphenbutazon (250 mg/Tag) und zwei mit Clofibrat 500 bis 1.000 mg/Tag behandelt.

Von den Patienten mit Digitoxinintoxikation wurden keine Medikamente, mit denen dieses Glykosid Interaktionen aufweist, eingenommen.

7. SYMPTOME DER DIGITALISINTOXIKATION

7.1 Klinische Symptome

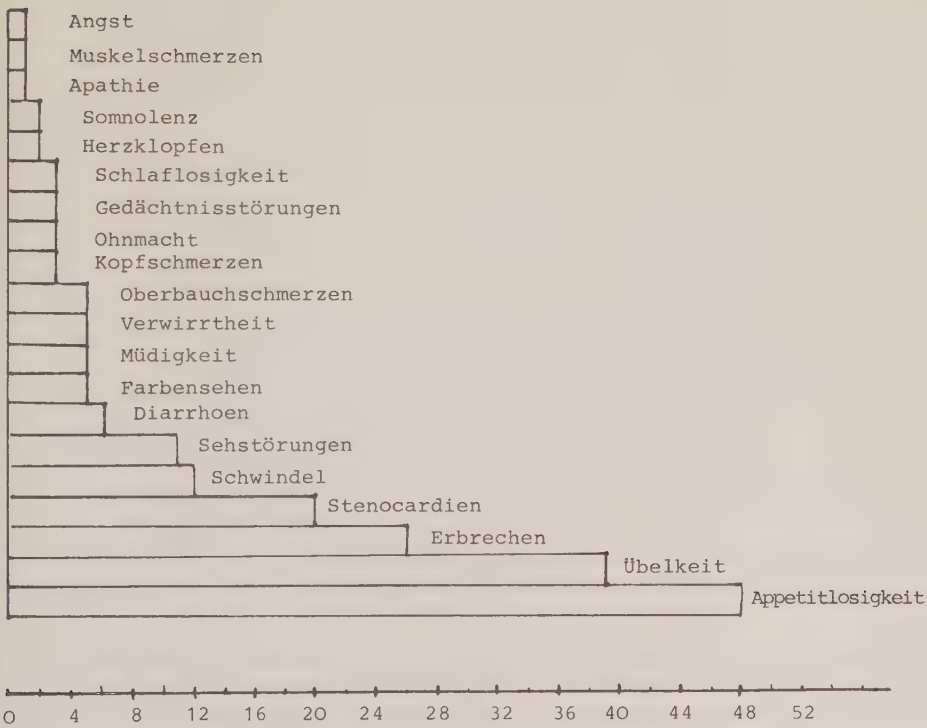
Die am häufigsten auftretenden Symptome waren Appetitlosigkeit (60 %), Übelkeit (49 %) und Erbrechen (33 %). Über Sehstörungen klagten 15 % der Patienten und 14 % über Schwindel.

Diarrhoen, Oberbauchschmerzen und verschiedene neurologische bzw. psychische Symptome, wie Verwirrtheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Ohnmacht, Gedächtnisstörungen, Schlaflosigkeit, Muskelschmerzen, Apathie, Somnolenz, Angst traten nur vereinzelt auf.

Bei 25 % der Patienten bestanden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme pectanginöse Beschwerden, die sich während der stationären Behandlung besserten oder nicht mehr auftraten. Etwa 3 % der Patienten klagten bei der Aufnahme über Herzklopfen. Die Häufigkeit und die Art der verschiedenen Symptome zeigt die Abbildung 3.

26 Patienten (32,25 %) wiesen keine subjektiven Symptome der Digitalisintoxikation auf, obwohl sie elektrocardiographisch Zeichen einer Digitalisintoxikation boten und die Serum-Glykosidkonzentration mit 2,93 $\pm$ 0,74 Nanogramm/ml oberhalb des therapeutischen Bereichs lag. Bei den übrigen Patienten mit Symptomen einer Digitalisintoxikation betrug die Serum-Glykosidkonzentration 3,11 $\pm$ 0,68 Nanogramm/ml, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Abbildung 3: ABSOLUTE HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER VERSCHIEDENEN SYMPTOME BEI DIGITALIS-INTOXIKATION



7.2 Elektrocardiographische Befunde

64 (80 %) von den 80 Patienten mit Digitalisintoxikation wiesen verschiedene Herzrhythmusstörungen auf, die sich nach Absetzen des Digitalis bzw. Normalisierung der Serum-Glykosidkonzentration zurückbildeten. Bei 8 Patienten (10 %) fanden sich nur Kammerendteilveränderungen (ST-Senkung, T-Negativierung bzw. T-Abflachung), die nach Absetzen des Digitalis rückläufig waren. Bei 8 Patienten (10 %) konnten keine digitalisbedingten EKG-Veränderungen nachgewiesen werden. Einer von diesen Patienten hatte einen ventrikelstimulierenden Demand-Schrittmacher.

Kammerendteilveränderungen, die nach Absetzen des Digitalis bzw. nach Normalisierung der Serum-Glykosidkonzentration rückläufig waren, fanden sich insgesamt bei 24 (30 %) Patienten.

Art und Häufigkeit der verschiedenen Rhythmusstörungen zeigt die Tabelle 16.

In der Gruppe der Patienten, die keine digitalisinduzierten EKG-Veränderungen aufwiesen, betrug die Serum-Glykosidkonzentration bei der Aufnahme 2,88 $\pm$ 0,65 Nanogramm/ml. Die übrigen Patienten mit Rhythmusstörungen hatten eine Serum-Glykosidkonzentration von 3,1 $\pm$ 0,72 Nanogramm/ml. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Zwischen der Serum-Glykosidkonzentration bei den Patienten, die als einzige digitalisinduzierte EKG-Veränderungen Kammerendteilveränderungen hatten, (2,86 $\pm$ 0,58 Nanogramm/ml) und der Serum-Glykosidkonzentration der Patienten mit digitalisinduzierten Rhythmusstörungen bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 16: Rhythmusstörungen bei Digitalisintoxikation

Rhythmusstörungen		Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	SGK $\bar{x} \pm s$ ++ ng/ml
1. Ventrikuläre Extrasystolen		28	35	$3{,}09 \pm 0{,}41$
monotope	Bigeminie	8		
	vereinzelte	11		
	vermehrte	5		
polytope	bzw. Salven	3		
2. AV-Block I^{o}		26	32,5	$3{,}13 \pm 0{,}75$
3. Supraventrikuläre Extrasystolen		13	16,25	$2{,}86 \pm 0{,}80$
Bigeminie		1		
gehäuft		3		
vereinzelt		9		
4. Sinusbradycardie		13	16,25	$2{,}7 \pm 0{,}64$
5. Vorhofflimmern		12	15	$3{,}48 \pm 0{,}55$
bradycarde Form		9		
tachycarde Form		1		
normfrequent		2		
6. AV-Block II^{o}		4	5	
7. SA-Block		3	3,75	
8. AV-Knotenrhythmus		3	3,75	
bradycard	< 60	1		
tachycard	> 80	1		
9. AV-Block III^{o}		3	3,75	
10. Vorhofflattern mit wechselnder Überleitung		2	2,5	
11. Kammerflimmern		1	1,25	

+SGK = Serum-Glykosidkonzentration für Digoxin und Digoxinderivate

++ $\bar{x} \pm s$ = Mittelwert und Standardabweichung

8. DISKUSSION

Bei 2,12 % aller Patienten, die im Zeitraum von Dezember 1977 bis Mai 1979 zur stationären Aufnahme in die Medizinische Klinik eines Großstadt-Krankenhauses kamen, lag eine Digitalisintoxikation vor. Bei diesen Patienten mit Digitalisintoxikation überwogen die Frauen (65 %) gegenüber den Männern (35 %). Der Quotient Frauen/Männer ist 1,86. Der Quotient Frauen/Männer in der Bevölkerungsgruppe, die älter als 75 Jahre sind, beträgt 1,6 in der Bundesrepublik Deutschland und 1,73 in Nordrhein Westfalen (51). Dieses Verhältnis der Frauen zu den Männern kann weitgehend auf unser Patientenkollektiv übertragen werden, da 89 % der Patienten mit Digitalisintoxikation älter als 65 Jahre waren und erklärt in erster Linie die Überzahl der Frauen gegenüber den Männern mit Digitalisintoxikation. Außerdem haben die Frauen eine längere Lebenserwartung im Vergleich zu den Männern (51). Auch dies kann zu der Überzahl der Frauen beigetragen haben, da unsere Untersuchungen zeigen, daß das höhere Lebensalter zu einer Digitalisintoxikation praedisponiert und Digitalis überwiegend bei älteren Patienten verordnet wird. Zusätzlich lag das Körpergewicht bei den Frauen in unserem Patientenkollektiv signifikant niedriger als bei den Männern. Die eingenommene Erhaltungsdosis von Digitalis unterschied sich jedoch in den beiden Gruppen nicht signifikant.

Ob auch ein geschlechtsabhängiger Digitalis-Toleranz-Unterschied vorliegt, konnte in unserer Studie aufgrund der Inhomogenität der Fälle und der multiplen

Faktoren, die zu der Digitalisintoxikation beigetragen haben, nicht untersucht werden.

Das Körpergewicht der Patienten mit Digitalisintoxikation betrug 57 $\pm$ 11,3 kg. Bei 41 % der Patienten lag das Körpergewicht unter 55 kg. Bei den Frauen lag das Körpergewicht signifikant niedriger als bei den Männern. Auch bei den über 70jährigen Patienten (70 % der Fälle) lag das Körpergewicht signifikant niedriger im Vergleich zu den jüngeren Patienten. Es muß also angenommen werden, daß niedriges Körpergewicht zur Digitalisintoxikation praedisponiert. Eine Korrelation zwischen Serum-Glykosidkonzentration und Körpergewicht fanden wir jedoch nicht.

Das Alter der Patienten mit Digitalisintoxikation wies einen Mittelwert von 75 $\pm$ 10 Jahren auf. 70 % der Patienten mit Digitalisintoxikation waren älter als 70 Jahre. Der Mittelwert für das Alter lag bei den Frauen statistisch signifikant höher als bei den Männern. Diese Befunde sprechen dafür, daß - wie schon aus der Lieratur bekannt ist - ältere Patienten häufiger an einer Digitalisintoxikation leiden, was auf folgende Ursachen zurückgeführt werden kann:

a) Digitalis wird überwiegend bei älteren Patienten verordnet.

b) Der Verteilungsraum für Digitalis ist bei älteren Patienten aufgrund der Abnahme der Muskelmasse und des Körperwassers verkleinert (36).

c) Als weitere Ursache werden in der Literatur eine erhöhte Empfindlichkeit des Herzens gegenüber

Digitalis bei älteren Patienten infolge coronarer Minderdurchblutung (2, 12, 34, 49) und evtl. eine mit zunehmendem Lebensalter abnehmende Nierenfunktion (32) angegeben, was jedoch bei unseren Patienten nicht nachzuweisen war. So ist z.B. der Unterschied der Mittelwerte der Serum-Kreatininkonzentration zwischen den über 70jährigen und unter 70jährigen Patienten statistisch nicht signifikant. Bei 72,5 % der Patienten mit Digitalisintoxikation bestand eine eingeschränkte Nierenfunktion. Bei 16,25 % der Patienten wurden für das Serum-Kreatinin Werte von 1,1 bis 1,3 mg% bestimmt. Bei dieser Gruppe muß man mit Patienten rechnen, bei denen bereits eine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt. Diese Befunde stimmen überein mit den Angaben der Literatur und zeigen, daß die Einschränkung der Nierenfunktion die Hauptursache einer Digitalisintoxikation ist (10, 17, 26).

Die bei der Aufnahme bestimmten Mittelwerte der Serum-Glykosidkonzentration für Beta-Acetyldigoxin und Beta-Methyldigoxin wiesen statistisch keinen signifikanten Unterschied auf. Der errechnete Mittelwert der Serum-Glykosidkonzentration für Digoxin unterschied sich statistisch von dem Mittelwert für Beta-Acetyldigoxin. Dies weist darauf hin, daß Digoxin niedriger dosiert werden muß und stimmt überein mit neueren Befunden von CLASEN et al. (9), die eine identische Bioverfügbarkeit für Digoxin und Beta-Acetyldigoxin nachwiesen. Die Erhaltungsdosis für Digoxin muß demnach heute bei nierengesunden Erwachsenen 0,3 bis 0,4 mg/Tag betragen.

Eine das übliche Maß überschreitende Dosierung fand sich bei 1o % der Patienten mit Digitalisintoxikation. Eine echte Überdosierung hat damit also bei Digitalisintoxikation in unserem Kollektiv nur eine kleine Rolle gespielt.

Bei 27,5 % der Patienten mit Digitalisintoxikation war keine Indikation für eine Digitalisbehandlung eruierbar. Dies legt den Verdacht nahe, daß Digitalis zu oft und ohne genaue Überprüfung der Indikation verordnet wurde, so daß hierdurch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Digitalisintoxikation noch erhöht wird.

Auffällig war in unserem Kollektiv, daß die Digitoxinintoxikation nur in einem Fall beobachtet wurde. Dies beruht sicher einerseits auf einem allgemein geringeren Intoxikationsrisiko mit Digitoxin gegenüber Digoxin und andererseits auf der Tatsache, daß Digitoxin nicht so häufig wie Digoxin und Digoxinderivate verordnet wird (6).

Pharmaka, die eine Digoxinintoxikation durch eine pharmakokinetische bzw. pharmakodynamische Interaktion begünstigen können, nahmen insgesamt drei Patienten (16, 45).

14 Patienten erhielten dagegen Pharmaka, die durch eine metabolische Interaktion die Serum-Glykosidkonzentration senken (Spironolacton, Phenobarbital), oder durch eine Interaktion an den Rezeptoren (Verapamil, Pindolol), die Kontraktilität und Wirkung von Digitalis hemmen können (16).

Die übrigen erwähnten Medikamente sind aus folgenden Gründen ohne Bedeutung:

a) Clofibrat und Oxyphenbutazon wurden in einer zu niedrigen Dosierung eingenommen, um eine Interaktion in der Eiweißbindung von Digitalis verursachen zu können (16).

b) Heparin, Clofibrat und Oxyphenbutazon sind nur bei Digitoxin von Bedeutung (45). Bei den Patienten aber, die diese Pharmaka erhielten, lag eine Digoxinintoxikation vor.

44 % der Patienten mit Digitalisintoxikation standen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme unter einer Dauerbehandlung mit Diuretika. Ein sicherer Zusammenhang zwischen Digitalisintoxikation und Diuretikabehandlung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Weder die Serum-Glykosidkonzentration noch das Serum-Kalium wiesen in den verschiedenen Patientengruppen (Behandlung mit Diuretika oder nicht, Art des Diuretikums) statistisch einen signifikanten Unterschied auf.

Bei 5 % der Patienten bestand zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme eine Hypokaliämie und bei 10 % eine Hyperkaliämie. 25 % der Patienten hatten ein Serum-Kalium von 3,5 bis 4 mval/l. Die Mittelwerte der Serum-Glykosid-Konzentration bei der Hypokaliämie-, Normokaliämie- und Hyperkaliämie-Gruppe unterscheiden sich statistisch nicht signifikant. Zwischen Serum-Glykosid-Konzentration und Serum-Kalium bestand keine Korrelation.

Die Hypokaliämie spielte demnach in unserem Kollektiv keine sichere Rolle bei der Entstehung der Digitalisintoxikation.

Das gleiche gilt für das Serum-Calcium. Eine Hypercalcämie, die eine Digitalisintoxikation begünstigen kann, lag bei keinem Patienten vor.

Die Leberfunktion spielte bei der Entstehung der Digitalisintoxikation erwartungsgemäß keine Rolle. Die errechneten Mittelwerte für Serum-Glykosidkonzentration und Serum-Kalium wiesen in den verschiedenen Gruppen, je nach Leberfunktion, statistisch keinen signifikanten Unterschied auf.

Von den klinischen Symptomen der Digitalisintoxikation traten am häufigsten Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen auf. Diarrhoen, Oberbauchschmerzen, Sehstörungen und verschiedene neurologische sowie psychische Symptome traten selten auf.

Bei 25 % der Patienten bestanden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme pectanginöse Beschwerden, die sich während des stationären Aufenthaltes besserten oder verschwanden. Dieses Symptom ist aber nicht mit Sicherheit auf die Digitalisintoxikation zurückzuführen, da nicht genau zu unterscheiden war, ob die Besserung Folge einer antianginösen Behandlung oder des Absetzens von Digitalis war.
Bei 32,5 % der Patienten bestanden keine klinischen Symptome im Rahmen der Digitalisintoxikation. Die Serum-Glykosidkonzentration bei diesen Patienten wies gegenüber den Patienten mit klinischen Symptomen der Digitalisintoxikation statistisch keinen signifikanten Unterschied auf. Das Auftreten von klinischen Symptomen bei Digitalisintoxikation war also unabhängig von der Höhe der Serum-Glykosidkonzentration.

Abgesehen von den Patienten mit Farbensehen, bei denen die Serum-Glykosidkonzentration signifikant höher lag im Vergleich mit der Serum-Glykosidkonzentration bei Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, allgemeine Schwäche, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen, war der Unterschied der Serum-Glykosidkonzentration bei den verschiedenen klinischen Symptomen statistisch nicht signifikant.

Bei 80 % der Patienten mit Digitalisintoxikation traten verschiedene Herzrhythmusstörungen auf. Die Serum-Glykosidkonzentration bei den Patienten mit Herzrhythmusstörungen wies statistisch keinen signifikanten Unterschied gegenüber der Serum-Glykosidkonzentration bei den Patienten ohne Rhythmusstörungen auf. Bei den Patienten mit einer Sinusbradycardie war die Serum-Glykosid-Konzentration signifikant niedriger als bei denen mit AV-Block I. Grades und Extrasystolen. Zwischen der Serum-Glykosidkonzentration bei AV-Block I. Grades, ventrikulärer Extrasystolie und supraventrikulärer Extrasystolie bestand statistisch kein signifikanter Unterschied. Bei den Patienten mit Vorhofflimmern lag die Serum-Glykosidkonzentration signifikant höher als bei Sinusbradycardie, AV-Block I. Grades und Extrasystolie. Da die übrigen Rhythmusstörungen nur selten auftraten, erschien eine weitere statistische Bearbeitung der Werte nicht sinnvoll.

Die häufigsten Störungen sind ventrikuläre Extrasystolie und AV-Block I. Grades. Es folgt die supraventrikuläre Extrasystolie, Sinusbradycardie, Vorhofflimmern, AV-Block II. Grades, SA-Block, AV-Knotenrhythmus, AV-Block III. Grades und Vorhofflattern. Eine letal verlaufende Rhythmusstörung infolge Digitalisintoxikation haben wir nicht beobachtet.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Häufigkeit und Ursachen einer Digitalisintoxikation wurden bei neuaufgenommenen Patienten in der Medizinischen Klinik eines Großstadtkrankenhauses untersucht.

Von 3.770 Neuaufnahmen in der Zeit von Dezember 1977 bis Mai 1979 nahmen 1.004 (26,63 %) Patienten ein Digitalispräparat. Von diesen zeigten 80 Patienten (7,96 %) Zeichen einer Digitalisintoxikation.

Die Frauen überwogen mit 65 % gegenüber den Männern. Bei 72,5 % der Patienten mit Digitalisintoxikation lag eine Niereninsuffizienz vor. Das mittlere Körpergewicht betrug 57 ± 11,3 kg, das Alter im Mittel 75 ± 10 Jahre. Bei 27,5 % der Patienten war keine Indikation für die durchgeführte Digitalisbehandlung eruierbar. Die Digitoxinindikation war nur mit einem Fall vertreten. 10 % aller Patienten überschritten die allgemein bei Nierengesunden empfohlene Dosierung. Die Serum-Glykosidkonzentration bei den Patienten, die Digoxin erhielten, lag signifikant höher als die Serum-Glykosidkonzentration bei den Patienten, die Beta-Acetyldigoxin erhielten.

Hauptursache der Digitalisintoxikation bzw. der Digoxinintoxikation war die Niereninsuffizienz. Weitere Ursachen waren niedriges Körpergewicht, hohes Alter und seltener eine das übliche Maß überschreitende Dosierung für Digitalis.

Die empfohlene Dosis für Digoxin liegt heute wahrscheinlich wegen der verbesserten Bioverfügbarkeit des Präparates zu hoch und kann zu einer Digitalisintoxikation führen.

Die häufige Verordnung von Digitalis ohne genaue Überprüfung der Indikation und die Tatsache, daß Digitoxin mit der niedrigeren Intoxikationshäufigkeit immer noch zugunsten von Digoxin seltener verordnet wird, erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Digitalisintoxikation.

1o. LITERATURVERZEICHNIS

1) BELLER, G.A., SMITH, T.W.: Digitalis intoxication and serum levels. An epidemiologic study. In: Storstein, O. (Ed.): Symposium on Digitalis Gyldendahl Norsk Forlag, Oslo (1973), S. 287

2) BELLER, G.A., SMITH, T.W., ABELMANN, W. H., HABER, E. and HOOD, W.B.: Digitalisintoxication. A prospective study with serum level correlations. N. Engl. J. med. 284 (1971), 989

3) BERTLER, A., GUSTAFSON, A., OHLIN, P., MONTI, M., REDFORS, A.: Digoxin intoxication and plasma glycoside levels. In: Storstein, O. (Ed.): Symposium on Digitalis Gyldendahl Norsk Forlag, Oslo (1973), S. 3oo

4) BLOOM, P.M., NELP, W. B.: Relation of the excretion of tritiated digoxin to renal function. Amer. J. med. Sci. 251 (1966),133

5) BLUMBERGER, K.J.: Behandlung der Herzinsuffizienz mit Glykosiden. Verh. Dtsch. Ges. Kreisl-Forsch. 26 (196o), 1o

6) BLUMENTHAL, H.P.: Pharmacokinetic models for Digitoxin. In: Greef, K., Rietbrock, N. (Hrsg.): Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz. Referate und Diskussionen eines internationalen Symposiums in Frankfurt/Main am 27./28. Jan. 1978 Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York 1979, S. 52

7) BODEM, G.: Prospektive Studien mit Digitalis Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83 (1977), 76

8) CASTELLANOS jr., A., GHAFOUR, A.A., SOFFER, A.:
Digitalis induced arrhythmias. Recognition and therapy.
Cardiovasc. Clin. 1/3 (1969), 1o8

9) CLASEN, R., KEMMETER, H., GILFRICH, H.J.:
Biologische Verfügbarkeit von Digoxin und Beta-Acetyldigoxin nach Einmal-Applikation.
Dtsch. med. Wschr. 15 (1979), 543

1o) DOERING, W., KÖNIG, E.:
Digitalisintoxikation. Ursache, Diagnose, Prophylaxe.
Dtsch. med. Wschr. 1o2 (1977), 579

11) DOWDY, E.G., FABIAN, L.W.:
Ventricular arrhythmias induced by succinilcholine in digitalized patients.
Anesth. Analg. Curr. Res. 42 (1963), 5o1

12) GILFRICH, H.J., SCHÖLMERICH, P.:
Digitalisintoxikation.
Dtsch. med. Wschr. 1oo (1975), 831

13) GLEESON, G.H.:
Resin Hemoperfusion in Acute Digoxinintoxication.
J. amer. med. Ass. 24o (1978), 2731

14) GROSSE-BROCKHOFF, F., HAUSAMEN, T.U.:
2oo Jahre Herztherapie mit Digitalis.
Dtsch. med. Wschr. 1oo (1975), 198o

15) GROSSE-BROCKHOFF, F., HENGELS, K.-J., FRITSCH, W.P., GRABENSEE, B., HAUSAMEN, T.U.:
Serum-Digoxinspiegel und Nierenfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1547

16) GROSSE-BROCKHOFF, F.:
Interaktion bei der Therapie mit Digitalisglykosiden.
Dtsch. med. Wschr. 1o4 (1979), 15o3

17) HAASIS, R., LARBIG, D.:
Serumglykosidkonzentration und Digitalisintoxikation
Dtsch. med. Wschr. 1oo (1975), 1768

18) HARDEWIG, A., ANDRESEN, Th., THORMANN, T.:
Was ist gesichert in der Therapie von Herzkrankheiten?
Internist 1o (1969), 469

19) HENNERSDORF, G., MARISS, P., BIERMANN, S., HAINDL, H., LICHTLEN, P.: Zusammenhang digoxinbedingter cardialer Arrhythmien mit dem Serumdigoxinspiegel
Dtsch. med. Wschr. 1o2 (1977), 381

2o) HESS, T., SCHOLTYSIK, G., RIESEN, W.:
The prevention and reversal of digoxin intoxication with specific antibodies
Amer. Heart J. 96 (1978), 486

21) JAHRMÄRKER, A.:
Probleme der Digitalisintoxikation
In: Jahrmärker, H. (Hrsg.): Digitalistherapie
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1975), S. 8

22) KAUFMANN, G.:
Digitalisbedingte Arrhythmien und Diphenylhydantoin
Verlag Hans Huber, Bern 1972

23) KINI, P.M., WILLEMS, J.L., BATCHLOR, C., PIPBERGER, H.U.:
ST-T-changes induced by digitalis and ventricular hypertrophy. Differentiation by quantitative analysis
J. Elektrocardiol. 5 (1972), 1o1

24) KLEHR, H.U., OTTEN, H., UNRUH, G., BODEM, G.:
Digitoxinstoffwechsel bei niereninsuffizienten Patienten
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83 (1977), 1656

25) KOCHSIEK, K., LARBIG, D., HAASIS, R.:
Klinik und Therapie der Digitalisintoxikation
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83 (1977), 99

26) LARBIG, D., HAASIS, R., KOCHSIEK, K.:
Die Glykosidkonzentration und ihre klinische Bedeutung
15. Forum Cardiologicum 1978, Boehringer Mannheim GmbH

27) LARBIG, D.:
Herzinsuffizienz: Digitalistherapie
Therapiewoche 25 (1975), 3

28) LARBIG, D., HAASIS, R.:
Serumglykosidkonzentration von Patienten in höherem Lebensalter unter Dauertherapie mit Digoxin und Digoxinderivaten
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83 (1977), 1635

29) LEHMANN, H.U.:
Toxikologische Probleme und Risiken der Digitalisanwendung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979

3o) LEHMANN, H.U., WITT, E., TEMMEN, L., HOCHREIN, H.:
Lebensbedrohliche Digitalisintoxikationen mit und ohne saluretische Zusatztherapie
Dtsch. med. Wschr. 1o3 (1978), 1566

31) LEHMANN, H.U., JANITZKI, S., HOCHREIN, H.:
Zur Deutung von Digitalishaftzeichen im Elektrocardiogramm
Dtsch. med. Wschr. 1o2 (1977), 1335

32) LICHEY, T., SCHRÖDER, R., RIETBROCK, N.:
Aktuelle Plasmadigoxinkonzentration von Patienten bei Krankenhausaufnahme
Dtsch. med. Wschr. 1o2 (1977), 1o56

33) LUKAS, D.S.:
The pharmacokinetics and metabolism of digitoxin in man.
Symposium on Digitalis
Gyldendahl Norsk Forlag, Oslo (1973), S. 84

34) MASON, D.T., ZELIS, R., LEE, C., HUGHES, J.D., SPANN, J.F., AMSTERDAM, E.A.: Current concepts und treatment of digitalis toxicity
Amer. J. Cardiol. 27 (1971), 546

35) NIEDNER, R.:
Digitalistherapie
2. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973

36) OEFF, F.: Häufigkeit von Intoxikationszeichen nach Novodigal und Lanitop - eine prospektive Studie mit konstanten Dosen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83 (1977), 1632

37) OGILVIE, R.I., RUEDY, J.:
An educational program in digitalis therapy
J. Amer. med. Ass. 22o (1972), 5o

38) OPPEL, U.G., RÜGER, B.:
Biothematik, medizinische Statistik und Dokumentation
Ratgeber-Verlag OHG, München 1975

39) PETERS, U., GRABENSEE, B., HAUSAMEN, T.U., FRITSCH, W.P., GROSSE-BROCKHOFF, F.: Pharmakokinetik von Digitoxin bei chronischer Niereninsuffizienz
Dtsch. med. Wschr. 1o2 (1977), 1o9

4o) PETERS, U., HAUSAMEN, T.U., GROSSE-BROCKHOFF, F.:
Therapie mit Digitoxin unter Kontrolle des Serum-Digoxinspiegels
Dtsch. Med. Wschr. 99 (1974), 17o1

41) RIETBROCK, N.:
In: Greef, K., Rietbrock, N. (Hrsg.): Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz. Referate und Diskussionen eines internationalen Symposiums in Frankfurt/Main am 27./28. Jan. 1978
Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York (1979), S. 1

42) RISLER, T., PETERS, U., GRABENSEE, B., SEIPEL, L.:
Untersuchungen zur Interaktion von Chinidin und Digoxin beim Menschen
Dtsch. med. Wschr. 1o4 (1979), 1523

43) RODENSKY, R.L., WASSERMANN, F., GABLES, C.:
Observations on digitalis intoxication
Arch. Intern. Med. 1o8 (1961), 171

44) RUIZ-TORRES, A.:
Änderung der Glykosidtoleranz durch hormonelle Faktoren
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83 (1977), 91

45) SALOMON, H., ABRAMS, W.B.:
Interactions between digitoxin and other drugs in man
Amer. Heart J. 83 (1972), 277

46) SCHNEIDER, J., RUIZ-TORRES, A.:
Bedeutung des Körpergewichtes für die Therapie mit Digoxin und Digoxinderivate
Dtsch. med. Wschr. 1o2 (1977), 116

47) SCHWANDT, E. (Hrsg.):
Bericht von der 83. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
17. - 21. April 1977 in Wiesbaden
Fortschr. Med. 95 (21), 1413

48) SMITH, T.W., HABER, E., YEATMAN, L., BUTLER, V.P.:
Reserval of advanced digoxin intoxication with Fab-fragments of digoxin-specific antibodies
New Engl. J. Med. 294 (1976), 797

49) SMITH, T.W., HABER, E.:
Digoxin intoxication: The relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration
J. clin. Invest. 49 (197o), 2377

5o) SMITH, T.W., WILLERSON, I.F.:
Suicidal and accidental digoxin ingestion
Circulation 44 (1971), 29

51) STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN:
Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland
Verlag K. Kohlhammer GmbH, Stuttgart und Mainz (1978), S. 56 und 75

52) STORSTEIN, O.:
Diskussion zum Thema "Klinische Anwendung von Digitoxin"
In: Greef, K., Rietbrook, N. (Hrsg.):
Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz. Referate und Diskussionen eines internationalen Symposiums in Frankfurt/Main am 27./28. Jan. 1978
Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York (1979), S. 231

53) STORZ, H.:
Digitalisüberdosierung unter quantitativem Aspekt
Med. Klinik 72 (1977), 329

54) VÖHRINGER, H.-F., RIETBROCK, N.:
Varianz der Digitoxinkonzentration im Plasma.
Eine Analyse der bestimmenden Faktoren
In: Greef, K., Rietbrock,N. (Hrsg.):
Digitoxin als Alternative in der Therapie der
Herzinsuffizienz. Referate und Diskussionen
eines internationalen Symposiums in Frankfurt/Main
am 27./28. Jan. 1978
Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York (1979), S. 61

55) WITHERING, W.:
Bericht über den Fingerhut und seine medizinische
Anwendung mit praktischen Bemerkerungen über Wasser-
sucht und andere Krankheiten
Nach der englischen Ausgabe von 1785, ins Deutsche
übertragen von F. Johannessohn,
C. F. Boehringer Mannheim 1929 und 1964

L E B E N S L A U F

Am 09.03.1951 wurde ich in Chora-Samothraki/ Griechenland geboren. Meine Eltern sind der Arbeiter Sawwas Maltezos und dessen Ehefrau Maria geb. Tsikargias.

Von 1957 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in Samothraki. Anschließend war ich bis 1966 Schüler des Gymnasiums von Samothraki und von 1967 bis 1969 Schüler des Lyzeums von Alexandrupolis. Im Juli 1969 erhielt ich das Reifezeugnis.

Mein medizinisches Studium absolvierte ich von 1969 bis 1975 an der Aristoteles-Universität in Saloniki/Griechenland.

Vom 01. August 1976 bis zum 28. Februar 1980 war ich als Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik der Krupp Krankenanstalten gGMBH in Essen angestellt.

Herrn Professor Dr. med. W. Pöttgen
gilt mein besonderer Dank für die
Überlassung des Themas und die Unter-
stützung meiner Arbeit durch seine
Hilfe und seinen Rat.